



## Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士（医学）
報告番号	乙第1904号
学位記番号	論第1666号
氏名	久保田 文洋
授与年月日	令和2年 3月 25日
学位論文の題名	<p>Tilted disc syndrome associated with serous detachment: long-term prognosis. A retrospective multicenter survey (傾斜乳頭症候群に伴う漿液性網膜剥離の長期予後に関する多施設後ろ向き観察研究)</p> <p>Am J Ophthalmol 207: 313-318, 2019.</p>
論文審査担当者	<p>主査： 間瀬 光人 副査： 松川 則之, 鵜川 眞也</p>

傾斜乳頭症候群（TDS）は視神経乳頭の傾斜（tilted disc）と下方ぶどう腫を特徴とする先天性構造異常で、片眼性が多く、高度近視でない場合が多い。合併症は上耳側視野欠損、網脈絡膜萎縮、脈絡膜新生血管（CNV）などがある。光干渉断層計が普及し網膜の詳細構造の観察が可能となると、漿液性網膜剥離（sRD）の合併が報告される様になった。CNVの併発の可能性が考えられる他、sRDを伴う類似疾患である中心性漿液性脈絡網膜症の治療を参考に、抗血管内皮増殖因子（VEGF）療法や光線力学的療法（PDT）の有効性の報告が散見されるが、臨床経験では無効例も多いと考えられていた。論文報告も少数であり、TDS合併sRDに対する治療の有効性や長期予後は不明である。そこで、我々は国内の8施設で多施設後ろ向き研究を行った。

65眼の全症例から、CNVを合併するもの、-8D以上の強度近視、眼軸長26.5mm以上は除外した。さらに3か月以上sRDが遷延し、1年以上経過観察が可能であった41例48眼（男性14例、女性27例）について調査した。片眼性34例（83%）、平均年齢64.2歳、平均観察期間3.3年、平均透過球面度数-1.5D、平均眼軸長24.6mm、網膜色素上皮（RPE）萎縮を伴うもの70%、フルオレセイン蛍光眼底造影で過蛍光を認めたもの91%、インドシアニンググリーン蛍光眼底造影で低蛍光を認めたもの61%であった。治療内容は、抗血管内皮増殖因子（VEGF）薬硝子体内注射のみ35%、光線力学的療法（PDT）のみ21%、PDTと抗VEGF薬の併用療法10%、無治療33%であった。

解析の結果、ベースライン（BL）の平均視力と平均最終視力に有意差を認めない。平均中心窩網膜厚（CRT）はBLより最終で有意に減少した。

次に最終的にsRDが残存した27眼（56%）と消退した21眼（44%）で比較した。sRDが残存した群ではBLより平均最終視力で軽度悪化した但有意差は認めない。CRTはBLより最終で軽度減少した但有意差は認めない。一方、sRDが消退した群ではBLより最終で有意に平均視力およびCRTが改善した。

次に治療介入した群としなかった群で比較した。治療介入しなかった群では、BLと最終を比較すると視力もCRTも有意差を認めなかった。治療介入した群でも、BLと最終で視力に有意差を認めなかったが、CRTでは最終で有意な減少を認めた。

最終で sRD を認めない症例は、sRD 遷延症例より視力は有意に良かった。抗 VEGF 療法や PDT は sRD を減少させたが、自然治癒も認め、治療介入による視力改善効果は認めなかった。本研究結果から、最終的に sRD のない眼で、最初の視力が (0.5) だと最終視力 (0.7) 以上が 33.3%であるが、最初の視力が (0.6) だと最終視力 (0.7) 以上が 75.0%となる。つまり最初の視力が (0.5) 以下だと予後不良になる。一方、最終観察時に sRD 消退しているにも関わらず視力 (0.6) 以下の眼は全て BL 視力は (0.6) 以下であった、最終観察時に sRD を認める群の最初の視力は (0.9) 以下であった。つまり最初の視力が (0.9) 以下の眼は sRD が治らないと (0.6) 以下に下がる可能性がある。以上から、最初の視力が (1.0) 以上の場合、sRD が遷延していても最終視力は (0.6) 以下になっていないので経過観察で良い。最初の視力が (0.9) 以下であれば適宜、PDT か抗 VEGF 療法を行うと良いが、特に、途中経過の視力が (0.5) 以下になると、最終視力 (0.7) 以上への改善の期待値が減るため治療の介入が望ましい。一般的に中心窩網膜厚が 300  $\mu\text{m}$  以上あれば、sRD 治癒が期待しやすい。

平野ら (Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina. 2015;46(3):384-386) は、脈絡膜の血管透過性亢進や RPE の機能障害が TDS のある眼に sRD を生じさせる可能性があると報告している。我々の考察は以下のものである。下方ぶどう腫の縁の部分では強膜が内陥し物理的に脈絡膜が薄くなり、循環障害と内陥による RPE の伸展のために RPE の萎縮が併発する。RPE は生理的に VEGF を産生しているため、萎縮部位の VEGF 産生の低下がおこり、脈絡毛細血管を萎縮させ、網膜外層の虚血を代償するため周囲の RPE から VEGF 産生亢進がおこり脈絡膜血管透過性が起こる。結果、萎縮した RPE を通して網膜下に sRD を生じると考える。

本研究の問題点として、治療の基準を統一できていないことや CRT が薄い症例に対する治療効果が不明であることがある。

結論として、本研究により、sRD を伴う TDS の治療指針を示すことができた。今後は治療の基準を統一して前向き研究をすることが望まれる。

## 論文審査の結果の要旨

### 【背景と研究目的】

傾斜乳頭症候群は、傾斜乳頭と下方ぶどう腫を特徴とする先天性構造異常である。合併症には上耳側視野欠損(19%)、網脈絡膜萎縮(3-5%)、脈絡膜新生血管(CNV)(2%)などがある。光干渉断層計(OCT)の発明後は、漿液性網膜剥離の合併報告が増加したが、少数例の症例報告が多く、視力の長期予後は不明であった。そのため、漿液性網膜剥離を合併する傾斜乳頭症候群の長期的な視力予後を調べる目的で、最終受診時の漿液性網膜剥離の有無と視力の関係、さらに治療介入の有無と視力の関係を検討した。

### 【方法】

8施設から集められた65眼のうち、名古屋市立大学病院の網膜専門医2名が漿液性網膜剥離を合併した傾斜乳頭症候群と診断した症例41例48眼(男14例、女27例)に対して、後ろ向き多施設共同研究を行った。漿液性網膜剥離が3ヶ月以上遷延した症例で、1年以上経過観察が可能であった症例に限定した。強度近視(-8D以上または眼軸長26.5mm以上)、脈絡膜新生血管(CNV)やポリープ状脈絡膜血管症(PCV)を伴うものは除外した。患者の特徴は以下の通りである。片眼性34例、両眼性7例、平均年齢64.2歳、平均観察期間3.3年、有水晶体眼72.9%、平均透過球面度数-1.5D、平均眼軸長24.6mm、平均眼圧14.9mmHg、緑内障治療中の眼22.9%、RPE萎縮を伴うもの79.2%、抗VEGF療法を行ったもの35.4%、PDT療法を行ったもの20.8%、併用療法を行ったもの10.4%、無治療のもの33.3%、フルオレセイン蛍光眼底造影検査(FA)とインドシアニン蛍光眼底造影検査(ICGA)を施行した眼89.5%、FAで過蛍光を認めたもの90.7%、ICGAで低蛍光を認めたもの60.5%であった。

【結果】最終受診時に漿液性網膜剥離を認めなかったもの43.8%であった。

全症例でみたとき、ベースラインの視力と比べると、最高視力で有意に改善しているが、最終の視力では有意差がなかった。中心窩網膜厚に関しては、ベースラインと比べると、最終で有意に改善した。次に、最終受診時に漿液性網膜剥離がなかった群とあった群に分けて検討した。最終で漿液性網膜剥離がなかった群の視力は、ベースラインと比べて最終で有意に改善していた。一方、最終で漿液性網膜剥離があった群は、ベースラインと比べて最終で有意差はなかった。最終で漿液性網膜剥離がなかった群の中心窩網膜厚は、ベースラインと比べて最終で有意に減少していたが、最終で漿液性網膜剥離があった群では、最終でやや減少したものの有意差はなかった。最後に治療介入の有無について検討した。治療介入の有無にかかわらず、ベースラインの視力と比べて最高視力は有意に改善したが、最終では有意差を認めなかった。治療介入した群の中心窩網膜厚は、ベースラインと比べると最終で有意に改善した。治療介入しなかった群の中心窩網膜厚は、ベースラインでは正常に近い薄めの網膜厚であり、最終でも有意差を認めずほぼ変化はなかった。

### 【考察】

今回の研究で考えた傾斜乳頭症候群に漿液性網膜剥離が生じる機序を考察した。まず下方ぶどう腫の上端の部分では強膜が内陥しているため、物理的に脈絡膜が薄くなり、循環障害と内陥による網膜色素上皮の伸展のため網膜色素上皮の萎縮が併発する。網膜色素上皮は生理的にVEGFを産生しているため、萎縮部位のVEGF産生低下が起これ、脈絡膜血管を萎縮させ網膜外層の虚血をもたらす。それを代償するために周囲の網膜色素上皮からのVEGFの産生が亢進し、脈絡膜血管透過性亢進が起きる。その結果、脈絡膜間質の静水圧が亢進し、萎縮した網膜色素上皮を通して網膜下に漿液性網膜剥

離を生じさせると考えた。

次に治療のタイミングについて考察した。最終受診時に漿液性網膜剥離が消退していた眼において、最初の視力が(0.5)だと最終視力(0.7)以上が33.3%、最初の視力が(0.6)だと最終視力(0.7)以上が75.0%であった。つまり最初の視力が(0.5)以下だと予後不良になってくる。一方、最終視力が(0.6)以下の眼では、最終受診時に漿液性網膜剥離が消退した群の最初の視力は(0.6)以下、最終受診時に漿液性網膜剥離が残存していた群の最初の視力は(0.9)以下であった。つまり最初の視力が(0.9)以下の眼は漿液性網膜剥離が治らないと(0.6)以下に低下する可能性があることがわかる。

以上から、最初の視力が(1.0)以上の場合、漿液性網膜剥離が残存していても最終視力は(0.6)以下になっていないので経過観察でも良いと思われる。最初の視力が(0.5)以下になると、最終視力(0.7)以上への改善の期待値が減るため、視力が(0.6)から(0.9)の間で抗VEGF療法やPDT療を行って視力が(0.5)以下に低下しないようにすることが望ましい。

#### 【結語】

最終観察時に漿液性網膜剥離を認めない21眼(44%)は、漿液性網膜剥離が遷延する症例より視力は有意に良かった。抗VEGF療法やPDT療法は漿液性網膜剥離を減少させたが、自然治癒も含め、治療介入による視力改善効果は認めなかった。ベースラインの矯正視力が(1.0)なら予後良好のため経過観察で良いが、矯正視力が(0.5)以下になると予後不良のため、矯正視力が(0.9)から(0.6)の間に治療介入することが望ましい。

#### 【審査の内容】

約20分間のプレゼンテーションの後に、主査：間瀬光人教授より、スタディデザイン、傾斜乳頭症候群の発症頻度、危険因子などについて計5項目の、また第1副査：松川則之教授より傾斜乳頭症候群の病態、原因遺伝子、光線力学的療法の作用機序などについて計8項目の、第2副査：鵜川眞也教授より漿液性網膜剥離の発生メカニズム、VGEFの発現機序などについて計4項目の質問があった。

これらの質問に対して、申請者からはおおむね適切な回答が得られ、学位論文の内容に対する理解も十分であると判断した。したがって、本申請者は博士（医学）の学位を授与するに値すると判定された。

論文審査担当者 主査 間瀬 光人

副査 松川 則之

鵜川 眞也